

# Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica

Jordi Bover<sup>1</sup>, Jesús Egido<sup>2</sup>, Elvira Fernández-Giráldez<sup>3</sup>, Manuel Praga<sup>4</sup>, Carlos Solozábal-Campos<sup>5</sup>, José V. Torregrosa<sup>6</sup>, Alberto Martínez-Castelao<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona; <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid; <sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lérida; <sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; <sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona; <sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona; <sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Nefrología 2015;35(1):28-41

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796

## RESUMEN

El déficit de vitamina D se asocia a distintas patologías, siendo especialmente significativa con la morbilidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La pérdida progresiva de la función renal conduce a una reducción de calcitriol y alteración de la homeostasis de calcio, fósforo, FGF-23 y PTH, entre otros, los cuales influyen a su vez sobre la activación del receptor de vitamina D (RVD) y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPS). El RVD media las acciones biológicas tanto de la vitamina D como de sus análogos sintéticos, actuando sobre distintos genes; existe una estrecha asociación entre niveles bajos de calcitriol y la prevalencia del HPS. Así, la activación de los RVD y la restricción de fósforo, entre otros, desempeñan un papel importante en el tratamiento de la «alteración óseo-mineral asociada a la ERC». La Sociedad Española de Nefrología, dada la uniforme e importante asociación con mortalidad y niveles altos de fósforo, aconseja su normalización, así como la de los niveles de calcitriol. Igualmente considera que, aparte de la utilización de activadores selectivos/no selectivos de RVD para la prevención y tratamiento del HPS, se podría asegurar la activación de los RVD en pacientes en diálisis, con vitamina D nativa o incluso bajas dosis de paricalcitol, independientemente de la PTH, dado que algunos estudios de cohortes y un metaanálisis reciente han observado una asociación entre el tratamiento con vitamina D activa y la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC. En general, se considera que es razonable utilizar toda esta información para individualizar la toma de decisiones.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Vitamina D. Receptores de vitamina D. Calcitriol. Paricalcitol. Fósforo. Calcificación vascular.

**Correspondencia:** Jordi Bover Sanjuán  
Fundació Puigvert.  
Cartagena, 340. 08025 Barcelona.  
[jbover@fundacio-puigvert.es](mailto:jbover@fundacio-puigvert.es)

## *Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease*

### ABSTRACT

*Vitamin D deficiency has been linked to many different pathologies, especially with morbimortality in patients with chronic kidney disease. The progressive loss of renal function leads to calcitriol deficiency and homeostatic changes in calcium, phosphorus, FGF-23 and PTH, among others. All these changes can also influence vitamin D receptor (VDR) activation and the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT). The biologic actions of both vitamin D and its synthetic analogues are mediated by binding to the same VDR, acting on different genes. There is a narrow relationship between low levels of calcitriol and SHPT. The combined approach of VDR activation and phosphate restriction, among others, plays an important role in the early treatment of the chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). The Spanish Society of Nephrology, in order to reduce the uniform and significant association with CKD-associated mortality, calcitriol and high phosphate levels suggests normalization of phosphate as well as calcitriol levels in both CKD and dialysis patients. Moreover, it considers that, in addition to selective/non selective activation of VDR for the prevention and treatment of SHPT, VDR could be activated in dialysis patients by native vitamin D or even low paricalcitol doses, independently of PTH levels, as some cohort studies and a recent metaanalysis have found an association between treatment with active vitamin D and decreased mortality in patients with CKD. In general it is considered reasonable to use all this information to individualise decision making.*

**Keywords:** Chronic kidney disease. Vitamin D. Vitamin D receptor. Calcitriol. Paricalcitol. Phosphate. Vascular calcification.

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo ha sido el resultado de una reunión de consenso llevada a cabo por especialistas españoles sobre los

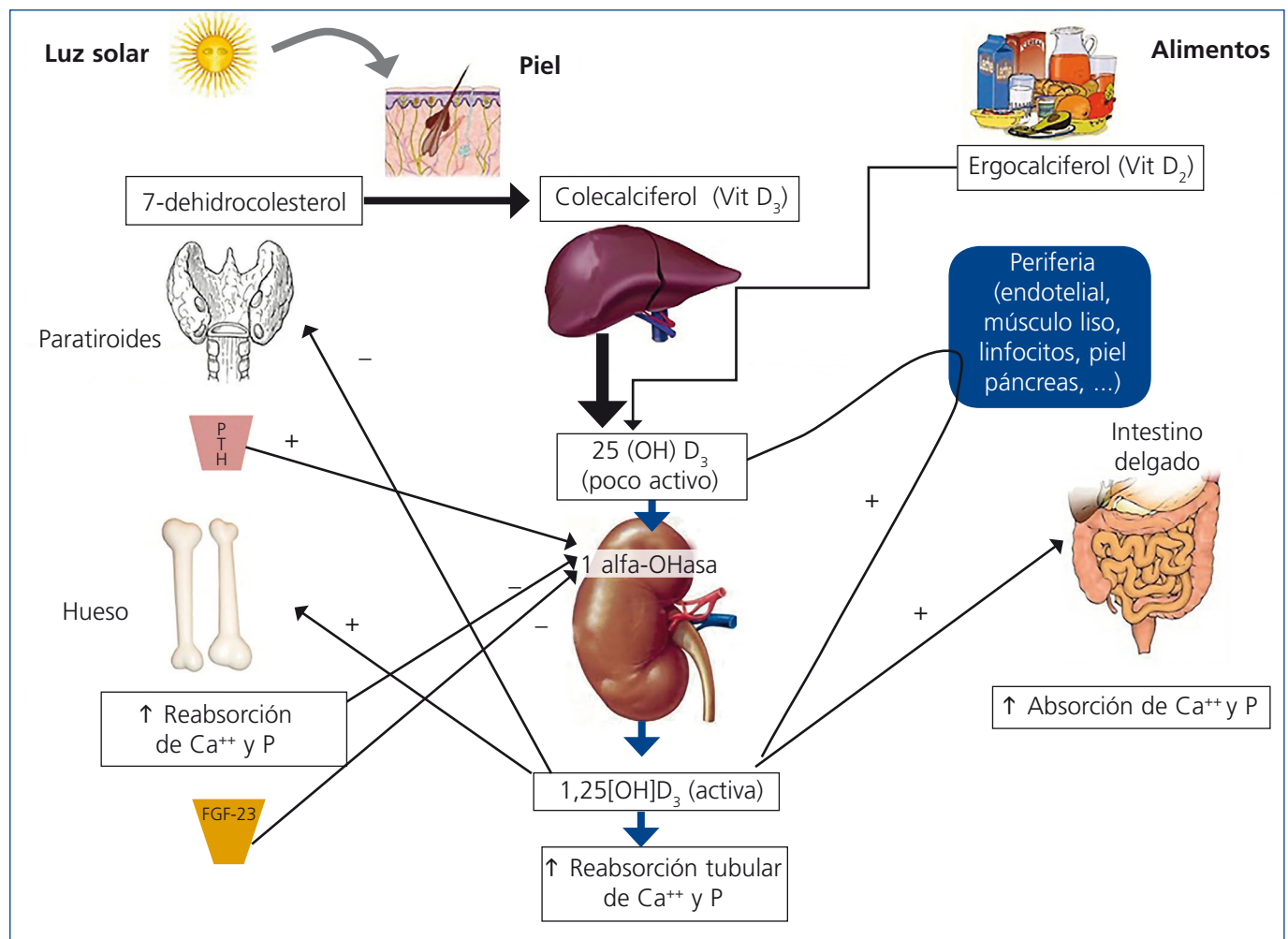
efectos del paricalcitol sobre el metabolismo óseo-mineral, encontrándose en proceso un segundo documento centrado en sus efectos pleiotrópicos.

El déficit de vitamina D se ha asociado a distintas patologías, como la hipertensión, la diabetes, el cáncer o la insuficiencia cardíaca en la población general, pero es especialmente significativa y homogénea su asociación con la morbilidad de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La comprensión del papel que desempeña el receptor de la vitamina D (RVD) y los efectos de su activación ha cambiado drásticamente en los últimos años. Así, varios estudios han analizado los efectos diferenciales entre distintos activadores (agonistas) de los RVD, el nuevo concepto de activación **selectiva** de este y se ha ampliado el espectro de la vitamina D a sus efectos pleiotrópicos extraesqueléticos y a su participación en el llamado síndrome cardiorenal<sup>1-4</sup>.

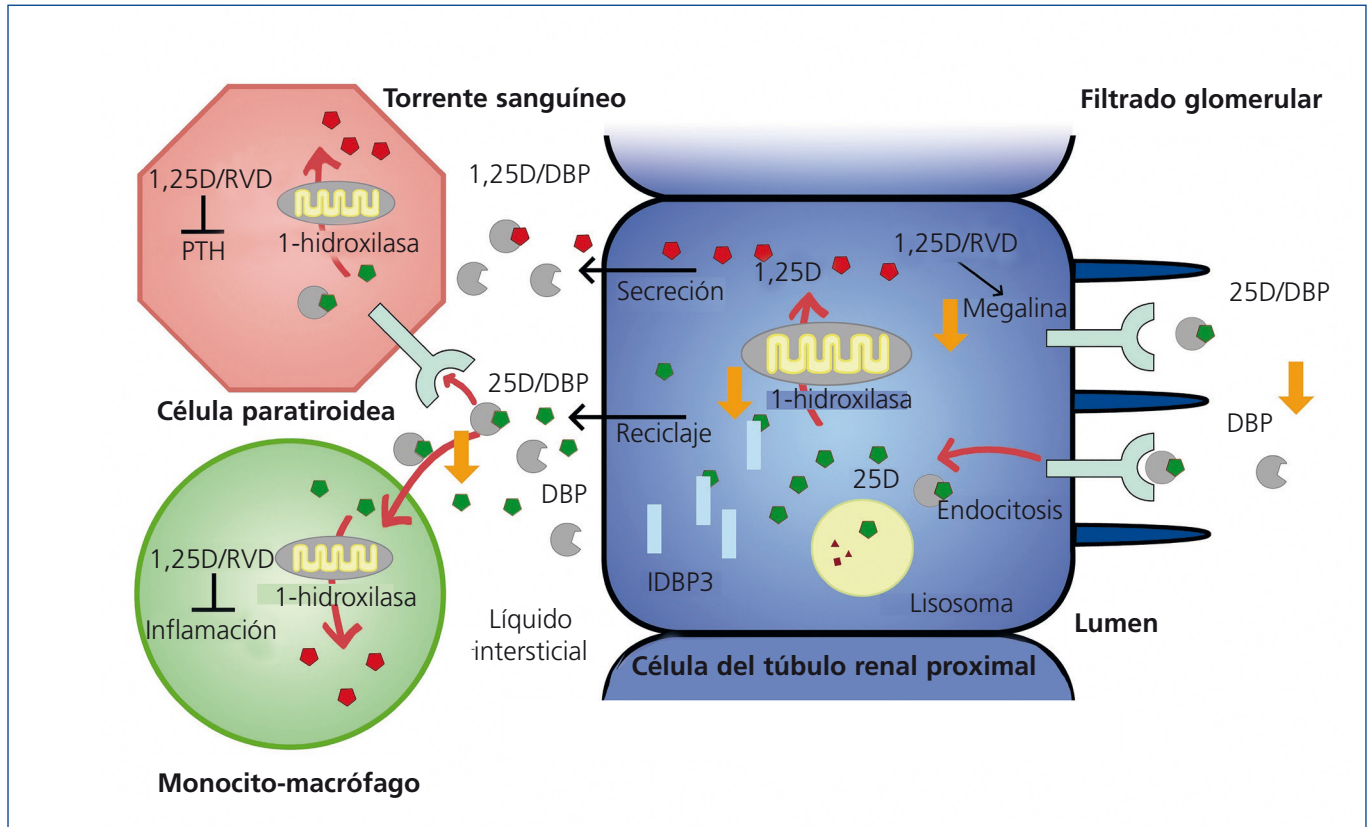
En la vía metabólica de la vitamina D intervienen diferentes factores que van desde la incorporación de la vitamina D al organismo hasta su llegada a los órganos implicados en la

homeostasis del calcio y el fósforo, así como los mecanismos por los que se produce la activación del RVD en estos órganos (figura 1)<sup>5,6</sup>.

La vitamina D es más una hormona que una vitamina esencial, en el sentido de que no necesariamente procede de fuentes exógenas (alimentos), sino que puede ser producida a partir de la exposición cutánea a la radiación solar ultravioleta B. Como hormona, se desplaza por el sistema circulatorio a órganos o células distantes para coordinar su fisiología y comportamiento, estando clásicamente adscrita a la regulación del metabolismo del calcio, promoviendo el crecimiento y remodelado adecuado del hueso. Sin embargo, ahora se sabe que además tiene efectos autocrinos o paracrinos en otros tejidos extrarrenales como la piel, la próstata, los ganglios linfáticos, el intestino, la mama, el páncreas, la médula espinal, el cerebro o la placenta, entre otros, en los que hay actividad de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa (necesaria para la producción local de calcitriol) o en los que también existen RVD (figura 2)<sup>6</sup>. Los RVD son ubicuos y muy abundantes en los órganos que participan en el metabolismo del calcio, tales



**Figura 1.** Vía metabólica de la vitamina D.



**Figura 2.** Mecanismo renal de activación del receptor de la vitamina D.

1,25D: 1,25-dihidroxitamina D; 25D: 25-hidroxitamina D; DBP: proteína transportadora de vitamina D; IDBP3: proteína intracelular 3 transportadora de vitamina D; PTH: hormona paratiroidea; RVD: receptor de la vitamina D.

La presencia del receptor megalina en la membrana apical de las células de la porción proximal del túbulo renal es necesaria para la absorción, desde el filtrado glomerular, de la 25-hidroxitamina D (25D) ligada a su transportador, la proteína transportadora de vitamina D (DBP). Una vez en el interior de las células del túbulo proximal, la 25D puede unirse a la 1-hidroxilasa renal para transformarse en 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol; 1,25D) y mantener la producción de 1,25D y la activación renal y endocrina del RVD; o bien puede volver al torrente sanguíneo para reciclarse y mantener las concentraciones séricas de 25D y unirse a las 1-hidroxilasas extrarrenales que se transformarán en 1,25D para la activación autocrina del RVD. La nefropatía crónica (flechas de color naranja) no solo reduce la 1-hidroxilasa renal y la cantidad de 25D filtrada, sino también el contenido renal de megalina y la absorción de 25D por parte de los monocitos y los macrófagos, lo que perjudica notablemente tanto la activación endocrina del RVD como la autocrina. Adaptado de Dusso<sup>6</sup>.

como: el **intestino**, aumentando la absorción de calcio y fósforo; el **riñón**, que regula la reabsorción de calcio y fósforo, así como la síntesis de calcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> o 1,25D) a través de la hormona paratiroidea (PTH) y el complejo factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)/Klotho; el **hueso**, en el que la vitamina D interviene tanto en la regulación del recambio óseo como especialmente en su mineralización adecuada; y las **glándulas paratiroides**, sobre las que actúa inhibiendo la síntesis y la secreción de PTH. Todas las acciones biológicas, tanto de la vitamina D como de sus análogos sintéticos, son mediadas por su unión al RVD. En los distintos tejidos, la vitamina D y algunos de sus metabolitos pueden actuar en casos de enfermedad o lesión, así como también como mecanismo regulador<sup>7</sup>. Los otros efectos de los ligandos del RVD, no relacionados con el metabolismo del calcio, son múltiples, siendo los más destacados sus efectos antiproliferativos, inductores de la diferenciación e inmunomoduladores. De he-

cho, ya existen fármacos agonistas del RVD que se utilizan para el tratamiento de la psoriasis (calcipotriol, tacalcitol) con escasa absorción sistémica y se han sugerido aplicaciones de ligandos para el tratamiento de procesos inflamatorios (artritis reumatoide, artritis psoriásica), dermatológicos (además de la psoriasis, para el fotoenvejecimiento), osteoporosis, cáncer de mama o de próstata y desórdenes autoinmunes<sup>8</sup>.

En el contexto de la ERC, la pérdida progresiva de la función renal conduce a la reducción de calcitriol y una homeostasis alterada de calcio, fósforo, PTH, FGF-23 y megalina, entre otros, y que a su vez influyen por distintas interacciones sobre la activación de los RVD, ya sea de modo directo o indirecto. Cuando desciende el filtrado glomerular (FG), los niveles bajos de calcitriol pueden detectarse antes que la elevación de la PTH, por lo que, junto a la restricción de fósforo, parece importante activar los RVD de forma temprana en estos pacien-

tes siempre que no altere de modo significativo el control del fósforo<sup>9</sup>. El 49 % de los pacientes de un estudio transversal de una cohorte ambulatoria que se llevó a cabo en 153 centros y 1814 personas presentaron niveles bajos de calcitriol y altos de PTH, independientemente de los niveles de su precursor el calcidiol (25 (OH)-vitamina D)<sup>9</sup>. En este trabajo también se confirmó, como es bien conocido, la estrecha asociación entre niveles bajos de calcitriol y prevalencia del hiperparatiroidismo secundario (HPS), de modo que el HPS estuvo presente en este estudio en el 56 % de los pacientes que presentaban un  $FG^{10} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, es necesario también tener en cuenta que ahora es bien conocido que antes de los descensos en los niveles de calcitriol se observa un aumento de FGF-23, fosfatona también responsable de la disminución de la actividad 1- $\alpha$ -hidroxilasa y aumento de la actividad de la 24-hidroxilasa, por lo que es importante prevenir en fases tempranas de la ERC la retención de fósforo (aún sin hiperfosfatemia)<sup>11,12</sup>. Por otra parte, la disminución del cofactor Klotho es otro fenómeno precoz de la ERC y del complejo CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder)<sup>13</sup> y parece que la activación de los RVD podría resultar potencialmente beneficiosa al aumentar su expresión, como ha sido demostrado en dos modelos experimentales<sup>14,15</sup>.

Actualmente todas las guías internacionales sugieren la medición de los niveles de calcidiol o 25-OH vitamina D (que no de calcitriol) en los pacientes con ERC. Los niveles de calcidiol suponen la expresión bioquímica de una adecuada exposición y almacenamiento de vitamina D y se ha visto que es muy prevalente (> 80 %) la presencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D en esta población. Asimismo, se ha observado una estrecha asociación entre niveles bajos de calcidiol plasmático (precursor del calcitriol) y morbilidad cardiovascular, tanto en la ERC como en la población general. El calcidiol plasmático es de 100 a 1000 veces menos potente que el calcitriol, pero sus concentraciones plasmáticas son un orden magnitud superior (ng/ml frente a pg/ml)<sup>6</sup>. Sin embargo, es de destacar que, si bien la suplementación con **vitamina D nativa** (D<sub>3</sub> o colecalciferol, D<sub>2</sub> o ergocalciferol) puede disminuir los niveles de PTH<sup>16</sup>, esta observación no es uniforme en pacientes con ERC<sup>17</sup>. En España es ampliamente utilizado también directamente el calcidiol oral (calcifediol o Hidroferol®), aunque se debe ser cuidadoso en su uso dada su actividad y su prolongada vida media<sup>6</sup>. Es importante tener en cuenta que estos derivados sirven para suplementar o corregir la deficiencia de vitamina D (normalizar los niveles de calcidiol), pero la restitución de los niveles de calcidiol no suele ser suficiente para la corrección del HPS del paciente renal. Además, su eficacia no es solo muy inferior a la vitamina D **activa** (calcitriol, paricalcitol) o los calcimiméticos para reducir el HPS en pacientes con ERC, sino que hasta ahora solo se ha demostrado asociación entre suplementación con vitamina D nativa y beneficios pleiotrópicos sistémicos subrogados de enfermedad cardiovascular en una publicación<sup>18</sup>, pero nunca, ni siquiera en análisis epidemiológicos retrospectivos de cohortes, sobre supervivencia global o cardiovascu-

lar, a diferencia de las formas **activas** de la vitamina D<sup>19-21</sup>. Por último, aunque solo en modelos experimentales<sup>22</sup>, cabe mencionar que terapias combinadas de vitamina D activa (por ejemplo, paricalcitol) y calcidiol parece que podrían aumentar los beneficios de la activación de los RVD. No obstante, en la clínica se desconoce el balance apropiado entre estos compuestos para maximizar los efectos de la activación y el balance sobre las vías de degradación (24-hidroxilasa), mucho menos conocidas y estudiadas.

Con todas estas consideraciones, y más allá del HPS y la osteodistrofia renal, la activación de los RVD junto a la restricción de fósforo, entre otros, parecen desempeñar un papel importante en el tratamiento de la «alteración óseo-mineral asociada a la ERC», correspondiente al acrónimo inglés cada vez más utilizado de CKD-MBD<sup>9,23,24</sup>. El complejo CKD-MBD da un carácter **sistémico** a dichas perturbaciones que, además, aparecen de forma precoz en el curso de la ERC<sup>25,26</sup>. Entre los efectos sistémicos de la activación de los RVD destacan sus beneficios sobre el árbol cardiovascular y su estrecha asociación con la disminución de la morbilidad, así como incluso sus potenciales acciones sobre la progresión de la ERC (tabla 1)<sup>1,4,8,20,27</sup>.

## ACTIVADORES NO SELECTIVOS Y SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE LA VITAMINA D

Existen distintos tipos de vitamina D y, así, en la tabla 2 vemos una clasificación de la nomenclatura utilizada para sus distintos tipos y los activadores de los RVD según la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) y adaptada de otras publicaciones<sup>28</sup>.

El RVD es un miembro de una superfamilia de receptores nucleares que actúa como un factor de transcripción ligando-dependiente de numerosos genes relacionados con la síntesis y secreción de PTH y otras proteínas relacionadas con el metabolismo mineral, el crecimiento celular y la diferenciación celular. Un activador del receptor de la vitamina D (ARVD) se une al RVD, transpone al núcleo donde se heterodimeriza con el receptor retinoide (RXR). El complejo resultante se une al elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE, acrónimo inglés de *vitamin D responsive element*) en la región promotora de los genes (ADN) diana, reclutando factores de transcripción y moléculas co-reguladoras (activadoras o inhibidoras de la transcripción), adquiriendo la posibilidad de actuar sobre los múltiples genes diana de la vitamina D. Por ejemplo, la unión del complejo RVD/RXR a un VDRE negativo en el promotor del gen de la PTH suprime la transcripción de esta (figura 2)<sup>6,29</sup>. Existen diferentes ARVD: además de la forma natural calcitriol, hay distintos análogos sintéticos de la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> con indicación para regulación del metabolismo fosfo-cálcico, como el alfacalcidiol, el doxercalciferol, el falecalcitriol, el maxacalcitol y el paricalcitol. El calcitriol es la vitamina D **activa** natural propiamente dicha, siendo aproximadamente



**Tabla 1.** Acciones esqueléticas y extraesqueléticas de la vitamina D**ACCIONES ESQUELÉTICAS DE LA VITAMINA D**

| Protección esqueleto mineral  | Activación osteoclastos  | Apertura de canales de calcio   |
|---|--|---|
| Desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineral, mediante la adecuada formación osteoblástica y resorción osteoclástica. Prevención y tratamiento del HPS y enfermedad ósea de alto recambio | Maduración y activación de los osteoclastos mediada por los osteoblastos | Incrementa sus niveles intracelulares favoreciendo la movilidad y cambios conformacionales indispensables para una función osteoblástica adecuada |

**ACCIONES EXTRAESQUELÉTICAS DE LA VITAMINA D**

| Protección renal   | Protección cardiovascular                                 | Control de inflamación sistémica             | Regulación de apoptosis   |
|--|---|--|---|
| Efectos antiproteinúricos                                      | Inhibición SRAA   | Inhibición linfocitos Th1                    | Modulación de la expresión genética. Aumento de calcio intracelular |
| Aumento de expresión de nefrina                                | Regulación ANP  | Activación linfocitos Th2                    | Apoptosis de células cancerígenas                                   |
| Inactivación de NFκB (acción antiinflamatoria)                 | Inhibición proliferación células musculares lisas         | Inducción de CD4+CD25+                       |   |
| Inhibición de TACE ( <i>tumor necrosis converting enzyme</i> ) | Disminución de la aterosclerosis y calcificación vascular | Inhibición de mediadores TNFα, ICAM1 y VCAM1 |   |

HPS: hiperparatiroidismo secundario; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; ANP: *atrial natriuretic peptide*; NFκB: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; TNF: *tumour necrosis factor*; ICAM1: *Intercellular Adhesion Molecule 1*; VCAM1: *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*

500-1000 veces más activo que su precursor 25-hidroxico-lcalciferol<sup>6,29</sup>. Paricalcitol y maxacalcitol son considerados como activadores **selectivos** del RVD (AsRVD).<sup>27,28</sup>

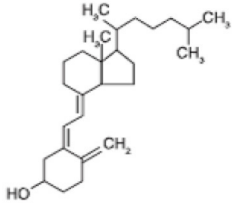
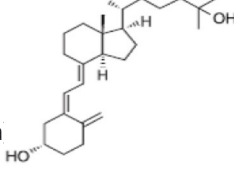
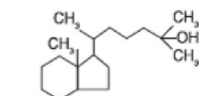
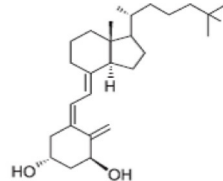
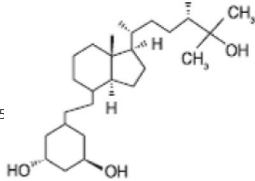
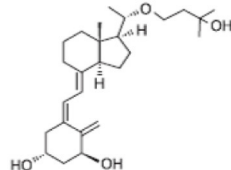
En cuanto a la diferencia entre los análogos y sobre sus efectos a nivel de los diferentes órganos diana, la distinción está relacionada con, entre otros factores, la afinidad a la proteína circulante unida a la vitamina D (DBP, acrónimo inglés de *vitamin D binding protein*). Por ejemplo, se ha demostrado que el maxacalcitol es unas 600 veces menos afín a la DBP que el calcitriol<sup>30</sup>; por ello, su vida media es más corta y se depura más rápidamente de la circulación. Además, la DBP disminuye el acceso del análogo a los tejidos diana y, por ello, ayuda a evitar una potencial intoxicación. Normalmente, la vitamina D es degradada por la 24-hidroxilasa (que es inducida también por el FGF-23), hidroxilando el carbono 24 de las cadenas laterales e induciendo su inactivación biológica. Los análogos de la vitamina D, al unirse al RVD en los tejidos, pueden permanecer más tiempo en estos, comprometiendo así el metabolismo de la vitamina D. También se ha demostrado que los análogos tienen menor afinidad al RVD intestinal que el calcitriol<sup>31</sup>, pero la regulación diferencial de la 24-hidroxilasa en los tejidos diana condiciona su vida media<sup>32</sup>.

Por otra parte, los AsRVD interaccionan de modo diferencial con los mencionados cofactores (coactivadores y/o correpresores) y, basándose en las diferencias conformacionales

producidas entre estas moléculas, se puede modificar la expresión génica cuando este heterodímero RVD/RXR se une al VDRE de la región promotora del ADN específico, dando lugar a efectos selectivos de la transcripción de ADN en diferentes células y tejidos. El calcitriol muestra una afinidad por el RVD diez veces superior al AsRVD paricalcitol. No obstante, esta diferencia no es uniforme para todos los tejidos corporales, siendo relativa fundamentalmente a los tejidos intestinal y óseo, ya que la afinidad de paricalcitol por el RVD de las glándulas paratiroides es 3-4 veces inferior a la de calcitriol<sup>27,31</sup>. Paricalcitol es menos activo que calcitriol en la inducción de la homodimerización (RVD:VD) y la heterodimerización RVD: coactivador 3 asociado al receptor (RAC3), y más activo que calcitriol en la inducción de la heterodimerización RVD:RXR y RVD: proteína 1 interaccionante con los receptores de glucocorticoides (GRIP1)<sup>33</sup>.

El interés en la síntesis farmacológica de AsRVD como el paricalcitol y maxacalcitol aparece como consecuencia de la necesidad clínica de ampliar la ventana terapéutica de las formas clásicas de la vitamina D e intentar disminuir el riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia asociado al uso de los derivados no selectivos calcitriol o alfacalcidol<sup>31</sup>. Los AsRVD permiten inhibir la síntesis y la secreción de la PTH de un modo más eficiente y con un menor impacto sobre la absorción intestinal del calcio y el fósforo. Debido a esto, se les atribuye un menor riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia y niveles del producto calcio-fósforo elevados, evitándose

**Tabla 2.** Nomenclatura de la vitamina D y los activadores de los receptores de la vitamina D

| Tipo de componentes         | Descripción  | Nombre                           | Molécula   | Estructura  | Nomenclatura normalizada    |
|-----------------------------|--|----------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Vitamina D                  | Vitamina D nativa o alimentaria  | Colecalciferol<br>Ergocalciferol | Vitamina D <sub>3</sub><br>Vitamina D <sub>2</sub>   |     | Vitamina D nativa           |
|                             | Producto de la primera hidroxilación de la vitamina D en el hígado   | Calcidiol <sup>a</sup>           | 25-hidroxivitamina D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub><br>(Igual actividad, diferente vida media) |     | 25D                         |
| Vitamina D activa           | Producto de la segunda hidroxilación de la vitamina D en los riñones. Se une al RVD directamente   | Calcitriol                       | 1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>  |    | 1,25D                       |
|                             | Un análogo sintético del calcitriol que se transforma en calcitriol en el hígado antes de unirse al RVD  | Alfacalcidol                     | 1α-hidroxivitamina D <sub>3</sub>  |   | 1-α                         |
| Activador selectivo del RVD | Actúa como un agonista sintético del RVD, pero no se transforma en calcitriol antes de la unión. Activa de forma selectiva las vías metabólicas posteriores (esto es, menor efecto en la absorción de Ca y P en el intestino, entre otros) | Paricalcitol                     | 19-nor-1α dihidroxivitamina D <sub>2,25</sub>  |   | Activador selectivo del RVD |
|                             |  | Maxacalcitol                     | 22-oxa-1,25-dihidroxivitamina D <sub>3</sub>   |  | Activador selectivo del RVD |

RVD: receptor de la vitamina D.

<sup>a</sup>El calcidiol puede unirse al receptor de la vitamina D con menos afinidad, pero sus niveles en plasma también son mucho mayores a los del calcitriol.

así posibles efectos derivados de las altas concentraciones de estos metabolitos en sangre, entre los cuales podría encontrarse la deposición pasiva extraesquelética de calcio y fósforo en forma de calcificaciones vasculares o valvulares. Es más, a tales efectos se han observado efectos selectivos de los AsRVD también sobre la expresión génica en varios tipos de células y tejidos, entre ellos, la expresión de moléculas involucradas en el proceso de calcificación vascular. Utilizando la tecnología de *microarrays* de ADN para evaluar

los perfiles de expresión génica en las células del músculo liso vascular incubadas con calcitriol o paricalcitol, se ha observado que, aunque gran parte del perfil de expresión fue similar, paricalcitol activa y desactiva genes diferentes de calcitriol. Esto no se explica por diferencias de dosis. De este modo, en un modelo experimental de calcificación vascular activa se ha observado que el paricalcitol, a diferencia del calcitriol, no aumenta la expresión del factor de transcripción Cbfa1 (RunX2) que activa una de las vías de

señalización para la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe ósea<sup>34</sup>. Asimismo, estas observaciones se han ampliado in vitro, demostrándose que paricalcitol previene la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina inducida por fósforo y también reduce la calcificación intrarregulando la expresión de BMP2 y otros marcadores de fenotipo osteoblástico, junto con los niveles de  $\beta$ -catenina y sus genes diana<sup>35,36</sup>.

En otros estudios con *microarrays* en células de carcinoma de colon, calcitriol y paricalcitol exhiben diferentes perfiles de regulación génica en diferentes dosis. Aunque las diferentes dosis de AsRVD pueden haber estado involucradas en tales casos, la expresión génica diferencial sugiere que los efectos diferenciales de los AsRVD pueden, en parte, constituir la base para la selectividad de los AsRVD<sup>6,29</sup>.

En modelo de ratas nefrectomizadas 5/6, cuando se compara paricalcitol con calcitriol, su efecto, a igualdad de dosis, es entre tres y cuatro veces menor sobre los niveles de PTH y diez veces menor sobre los niveles de calcio y fósforo, lo que le confiere un mayor margen terapéutico en la prevención y el tratamiento del HPS en etapas precoces de la ERC, así como en pacientes en hemodiálisis, y con un potencial menor impacto sobre la calcificación vascular<sup>35-38</sup>. Además, si bien no hay datos de esta última acción en humanos, Malluche et al.<sup>39</sup> afirman a partir de datos experimentales que los análogos de la vitamina D paricalcitol y maxacalcitol podrían controlar los niveles de PTH con una menor supresión del remodelado óseo que el inducido por calcimiméticos.

Finalmente, los AsRVD como el paricalcitol han demostrado ser más eficaces que la vitamina D<sub>2</sub> nativa (ergocalciferol) en disminuir los niveles de PTH en pacientes con ERC en estadios 3 o 4 con deficiencia de vitamina D e HPS<sup>17</sup>. Aunque se han demostrado estrechas asociaciones de los niveles plasmáticos de calcidiol con morbilidad general y cardiovascular tanto en la población general como en pacientes con ERC y/o diálisis, así como la existencia de algunos efectos pleiotrópicos en pacientes en hemodiálisis con el uso de colecalciferol<sup>18</sup>, como se ha mencionado antes, todavía no existe ningún análisis que muestre asociación entre el uso de vitamina D **nativa** (suplementos) con mejoría de la **supervivencia**.

## ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ACTIVADORES SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y CAMBIOS DE NO SELECTIVOS A SELECTIVOS

Como se ha mencionado con anterioridad, el principal objetivo del desarrollo de AsRVD es disminuir el exceso de PTH y prevenir la hiperplasia de la glándula paratiroidea manteniendo los efectos beneficiosos de la vitamina D y minimizando los efectos indeseables sobre los niveles séricos de calcio y fósforo, así como la potencial inducción de calcificación vas-

cular, sobre todo en presencia de niveles elevados de fósforo. De este modo, en las guías KDIGO 2009<sup>40</sup> y especialmente en las actuales guías de la Sociedad Española de Nefrología 2011 se considera que es razonable valorar la presencia/ausencia de calcificación vascular para dirigir la terapia del complejo CKD-MBD, debido a su estrecha asociación con mortalidad<sup>41</sup>.

En la tabla 3<sup>42-54</sup> se muestran los diferentes estudios comparativos existentes entre los AsRVD, el placebo y/o otras alternativas terapéuticas.

En un reciente análisis aleatorizado, prospectivo y originalmente de diseño cruzado, se comparó alfacalcidol con paricalcitol intravenoso en 80 pacientes en hemodiálisis<sup>55</sup> durante un período corto de 16 semanas. La proporción de pacientes que alcanzó una reducción del 30 % en los niveles de PTH en las últimas 4 semanas de tratamiento fue del 82 % en el grupo tratado con alfacalcidol y del 93% en el grupo tratado con paricalcitol. Asimismo, un 18 % y un 31 % de los pacientes tratados con alfacalcidol y paricalcitol, respectivamente, alcanzaron el criterio de éxito terapéutico definido como niveles de PTH < 300 pg/ml, con niveles de fosfato < 1,8 mmol/l y de calcio ionizado < 1,3 mmol/l. En ningún caso las diferencias alcanzaron la significación estadística, si bien hay que decir que, desafortunadamente, debido al efecto período, no hubo acceso a los datos del cruce de tratamiento y solo fue analizado el período de intervención inicial de 16 semanas para 80 pacientes de los 117 estimados en el cálculo del tamaño muestral.

En un estudio recientemente publicado<sup>56</sup> se analiza la ratio coste-efectividad incremental del paricalcitol frente al alfacalcidol en una hipotética cohorte de pacientes con ERC. Los autores concluyen que paricalcitol ofrece beneficios a corto y largo plazo en términos de economía de la salud y que el modelo utilizado en el estudio sugiere que el uso de paricalcitol en pacientes con ERC temprana puede ser coste-efectivo desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud Británico (NHS), comparado con el uso de un activador de los RVD no selectivos. Hay otras dos evaluaciones económicas, una en Estados Unidos, en la que se comparan paricalcitol y calcitriol intravenosos<sup>57</sup>, y otra en Alemania<sup>58</sup>, en la que se compara paricalcitol intravenoso con calcitriol oral y alfacalcidol intravenoso. Ambos trabajos también concluyen que paricalcitol tiene una mejor relación coste-efectividad.

Por último, cabe resaltar el estudio aleatorizado, doble-ciego, desarrollado por Sprague et al.<sup>46</sup> que ha evaluado la seguridad y la eficacia de paricalcitol por vía intravenosa y calcitriol en la supresión de las concentraciones de PTH en pacientes en hemodiálisis. De este estudio se ha concluido que el tratamiento con paricalcitol reduce las concentraciones de PTH más rápidamente ( $p = 0,025$ ) y con menos episodios sostenidos de hipercalcemia y aumento de  $\text{Ca} \times \text{P}$  ( $p = 0,008$ ) que el tratamiento con calcitriol.

**Tabla 3.** Supresión de hormona paratiroidea y efectos sobre los niveles de calcio y fosfato: paricalcitol frente a placebo y paricalcitol frente a calcitriol. Adaptado de Gravellone et al.<sup>42</sup>

| Autor                         | Año  | Estudio   | Resultado 1   | Resultado 2  |
|-------------------------------|------|---|---|--|
| Coyne et al. <sup>43</sup>    | 2006 | Tres ensayos fase III, aleatorizados y controlados con placebo en 220 pacientes con HPS durante 24 semanas de estudio | La disminución en los niveles de PTH de 30 % o mayor en el 91 % de paricalcitol frente al 13 % de los pacientes tratados con placebo ( $P < 0,001$ )  | La incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia, y elevación de $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$ no fue significativamente diferente entre los grupos  |
| Martin et al. <sup>44</sup>   | 1998 | Tres ensayos doble-ciego; controlado con placebo en 78 pacientes en diálisis de 12 semanas de duración                | 27 de 40 pacientes que recibieron paricalcitol (68 %) tenían un 30 % de disminución de la PTH en suero durante 4 semanas consecutivas, frente a 3 de 38 pacientes (8 %) que recibieron placebo ( $P < 0,001$ )  | No hay evidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia  |
| Lindberg et al. <sup>45</sup> | 2001 | Estudio abierto<br>n = 164 pacientes en diálisis<br>13 meses de duración  | Los niveles medios de PTH se redujeron en un rango de 100 a 300 pg/ml durante 5 meses   | El calcio y el fósforo sérico se encontraban en rango normal   |
| Sprague et al. <sup>46</sup>  | 2003 | Multicéntrico, doble ciego; paricalcitol frente a calcitriol; n = 263 pacientes en diálisis; 32 semanas de duración   | Los pacientes con paricalcitol presentaron una reducción del 50 % de la PTH basal más rápida que los pacientes con calcitriol (87 frente a 107 días). Los pacientes con paricalcitol llegaron al rango terapéutico de la PTH en 18 semanas, frente a los pacientes con calcitriol, que no llegaron al rango de meta | Los episodios de hipercalcemia fueron significativamente inferiores en el grupo de paricalcitol (18 %) frente al 33 % de calcitriol ( $p = 0,008$ )  |
| Mittman et al. <sup>47</sup>  | 2004 | Estudio retrospectivo<br>n = 101 pacientes en diálisis; 24-meses de duración  | Los niveles de la PTH fueron significativamente menores para paricalcitol frente a calcitriol (247 frente a 190 pm/ml)  | El número de episodios de hipercalcemia fue de 111 para calcitriol frente a 69 para paricalcitol; el número de episodios de hiperfosfatemia fue de 225 para calcitriol frente a 186 para el paricalcitol |
| Coyne et al. <sup>48</sup>    | 2002 | Estudio cruzado<br>n = 10 pacientes en diálisis; 36 horas de duración   | La supresión de la PTH a las 36 horas fue significativamente mayor después de la administración de 160 mg de paricalcitol ( $63,6 \% \pm 2,3 \%$ ) frente a calcitriol  | El producto $\text{Ca} \times \text{P}$ aumentó más después de la administración de calcitriol, incluso después de una dosis de 6 a 8 veces mayor de paricalcitol  |
| Lund et al. <sup>49</sup>     | 2010 | Estudio unicéntrico, doble ciego, controlado, aleatorizado, cruzado<br>n = 22 pacientes en hemodiálisis               | La fracción intestinal de calcio absorbida fue significativamente menor después de paricalcitol ( $0,135 \pm 0,006$ frente a calcitriol) ( $0,158 \pm 0,006$ , $P = 0,022$ )  |  |

Continúa en página siguiente &gt;&gt;



**Continuación tabla 3.** Supresión de hormona paratiroidea y efectos sobre los niveles de calcio y fosfato: paricalcitol frente a placebo y paricalcitol frente a calcitriol. Adaptado de Gravellone et al.<sup>42</sup>

| Autor                            | Año  | Estudio  | Resultado 1   | Resultado 2   |
|----------------------------------|------|--|---|---|
| Mittman et al. <sup>50</sup>     | 2010 | Estudio a 2 años, unicéntrico, cruzado n = 73 pacientes en hemodiálisis que pasan de calcitriol a paricalcitol con una ratio de conversión 1:3   | El paso de calcitriol a paricalcitol dio lugar a menores niveles séricos de calcio ( $p < 0,001$ ), menores niveles de fósforo ( $p < 0,05$ ), y redujo la PTH ( $p = 0,001$ ) y la fosfatasa alcalina ( $p < 0,001$ )  |   |
| Dobrez et al. <sup>51</sup>      | 2004 | Datos de enero 1999 a noviembre de 2001; n = 11 443 pacientes en hemodiálisis que recibieron al menos 10 dosis de tratamiento con vitamina D   | El grupo de paricalcitol tenía un riesgo menor de primera hospitalización (14 % menos, $P < 0,0001$ ), menor número de hospitalizaciones por año (0,642 menos, $P < 0,001$ ) y menos días de hospitalización por año (6,84 menos, $P < 0,001$ ) frente a calcitriol   |   |
| Capuano et al. <sup>52</sup>     | 2009 | Tratamiento con paricalcitol durante 1 año en 12 pacientes en hemodiálisis crónica y con HPTS moderado-severo, que habían sido tratados previamente con calcitriol intravenoso   | Paricalcitol provocó una rápida disminución de los niveles séricos de PTHi con un porcentaje similar de valores que caen por debajo de 150 pg/ml en los primeros meses de tratamiento   | Una mejora significativa de la eritropoyesis y el equilibrio ácido-base se observó durante el tratamiento con paricalcitol  |
| Vulpio et al. <sup>53</sup>      | 2011 | Se investigó la relación entre la capacidad de respuesta a paricalcitol y calcitriol y el tamaño de la glándula paratiroides (PTG). Treinta pacientes en hemodiálisis con HPS tratados previamente con calcitriol durante al menos 6 meses fueron cambiados a paricalcitol   | Después de 6 meses de tratamiento con paricalcitol, un 23,5 % del grupo A (diámetro máximo de la glándula paratifoidea $< 9$ mm) y un 7,7 % del grupo B (diámetro máximo de la glándula paratifoidea $> 9$ mm) fueron respondedores (reducción de PTHi $< 300$ pg/ml). A los 12 meses, el 41,2 % del grupo A y el 7,7 % del grupo B fueron respondedores    | Durante la terapia de paricalcitol, el calcio sérico y las concentraciones de fósforo aumentaron ligeramente en todos los pacientes, pero más significativamente en el grupo B. Paricalcitol fue más eficaz que calcitriol para controlar el HPS, pero la capacidad de respuesta a ambos tratamientos está condicionada por el tamaño de las glándulas paratiroides |
| Abdul Gafor et al. <sup>54</sup> | 2009 | Estudio aleatorizado y abierto. Pacientes con PTHi sérica intacta $> 50$ pmol/l fueron aleatorizados a recibir calcitriol intravenoso (0,01 mg/kg) o paricalcitol intravenoso (0,04 mg/kg) en cada sesión de hemodiálisis. Se midieron PTHi, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina al principio del estudio y cada 3 semanas durante 12 semanas | Veinticinco pacientes fueron incluidos en el estudio: 12 fueron asignados al grupo de calcitriol y 13 al grupo de paricalcitol. No hubo diferencias en los parámetros basales entre ambos grupos. Los niveles séricos de PTH se redujeron significativamente ( $p = 0,003$ ) en el grupo de paricalcitol, pero no en el grupo de calcitriol ( $p = 0,101$ ) | Los niveles de calcio en el suero aumentaron significativamente solamente en el grupo de calcitriol ( $p = 0,004$ frente a $p = 0,242$ ). Fósforo sérico, fosfatasa alcalina y producto $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ no mostraron diferencias   |

HPS: hiperparatiroidismo secundario; PTH: hormona paratiroidea; PTHi: hormona paratiroidea intacta

## ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D O PARICALCITOL Y CALCIMIMÉTICOS

Los estudios aleatorizados, prospectivos, con inclusión de calcimiméticos en su diseño (CONTROL, TARGET, OPTIMA) comparaban la terapia estándar con cualquier derivado activo de la vitamina D y la inclusión de un calcimimético, valorando sus consecuencias. En la tabla 4 se recogen los dos estudios directamente comparativos, con distintas estrategias y algoritmos, entre paricalcitol o análogos de la vitamina D y calcimiméticos, denominados ACHIEVE<sup>59</sup> e IMPACT<sup>60,61</sup>.

El estudio IMPACT es un ensayo clínico fase IV multicéntrico, multinacional, aleatorizado y con un seguimiento más largo de 28 semanas, en el que se compara el tratamiento con paricalcitol intravenoso (estrato IV) o paricalcitol oral (estrato oral) en monoterapia (cinacalcet de rescate) frente a cinacalcet más dosis bajas de vitamina D, en pacientes hemodializados. El análisis de eficacia mostró que la proporción de pacientes que alcanzó el objetivo de mantener los valores de

PTHi entre 150-300 pg/ml durante las semanas 21-28 (período de evaluación) fue mayor en el grupo de paricalcitol que en el de cinacalcet y vitamina D. Las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se comparaba el estrato IV o los dos estratos combinados, pero no lo fueron cuando se comparaba el estrato oral. La heterogeneidad de los países involucrados entre los asignados al grupo oral o IV, así como potenciales diferencias entre el tipo de vitamina D usada en asociación con cinacalcet entre el grupo oral o IV (alfacalcidol oral o doxercalciferol IV, respectivamente), podrían explicar al menos parcialmente estas diferencias. Por otra parte, análisis secundarios recientemente publicados<sup>62</sup> muestran que un mayor porcentaje de pacientes tratados en la rama paricalcitol conseguían niveles de PTH en los niveles objetivos clásicos (150-300 pg/ml) tanto en el estrato oral como en el endovenoso, en comparación con los pacientes de la rama de cinacalcet. Por otra parte, los niveles de FGF-23 aumentaron con paricalcitol. Dado que el riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis parece estar globalmente disminuido con paricalcitol<sup>19,63,64</sup>, se desconoce cuál es el potencial

**Tabla 4.** Estudios comparativos entre paricalcitol y calcimiméticos

| Autor   | Año  | Estudio  | Resultado 1  | Resultado 2   |
|---|------|--|--|---|
| Fishbane S. <sup>59</sup><br>(ACHIEVE)          | 2008 | Estudio multicéntrico abierto con n = 173 sujetos en hemodiálisis reclutados en 43 centros con una duración de 33 semanas, aleatorizados en una ratio 1:1:<br>- Brazo cinacalcet + 2 µg paricalcitol o 1 Symbol µg doxercalciferol (cinacalcet D n = 87)<br>- Brazo dosis flexible de vitamina D (paracalcitol o doxercalciferol n = 86)                           | Una mayor proporción de pacientes con cinacalcet-D en comparación con los sujetos que tomaron la dosis flexible tuvo una reducción de más de un 30 % de PTH (68 % frente a 36 %, P < 0,001)  | Una mayor proporción de pacientes en cinacalcet-D en comparación con los sujetos D-Flex consiguió una PTHi < 300 (44 % frente a 23 %, P = 0,006)<br>No se observó una diferencia significativa en el número de pacientes de ambos grupos que alcanzaron simultáneamente un valor medio de PTH de 150-300 pg/ml y un valor medio de la Ca x P 55 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> (21 % frente a 14 %)                 |
| Ketteler M.<br>et al. <sup>61</sup><br>(IMPACT) | 2012 | Ensayo clínico, abierto, fase IV, multicéntrico-internacional, aleatorizado y con un seguimiento de 28 semanas, comparando pacientes en hemodiálisis tratados en monoterapia con paricalcitol intravenoso (estrato IV) o paricalcitol oral (estrato oral), n = 134, frente a pacientes tratados en biterapia con cinacalcet más dosis bajas de vitamina D, n = 134 | Los resultados mostraron que en ambos estratos los pacientes tratados con paricalcitol comparado con el tratamiento con cinacalcet consiguieron los objetivos de PTHi establecidos en las guías K/DOQI (150-300 pg/ml) de forma más frecuente con niveles constantes de Ca y P séricos | En la rama de <b>paricalcitol</b> , 7,7 % de los pacientes en el segmento IV y ninguno en el segmento oral desarrollaron hipercalcemia (Ca > 10,5 mg/dl), no siendo estadísticamente significativo<br>En la rama de <b>cinacalcet</b> , 46,9 % de los pacientes del segmento IV y 54,7 % de los pacientes del segmento oral desarrollaron <b>hipocalcemia</b> (Ca < 8,4 mg/dl), siendo estadísticamente significativo |

Ca++: calcio; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

## artículo especial

efecto deletéreo de este incremento de FGF-23 (asociado a mayor mortalidad) o el potencial incremento beneficioso de Klotho mencionado con anterioridad<sup>14</sup>. En cualquier caso, parece recomendable no alterar significativamente el balance de calcio y fósforo de los pacientes con ERC.

Por otra parte, los análisis farmacoeconómicos preliminares del estudio IMPACT revelaron que el coste del tratamiento con paricalcitol fue menor que el de cinacalcet más vitamina D<sup>65</sup> y que los costes asociados a los quelantes de fósforo fueron similares en ambos grupos de tratamiento, de tal forma que el coste total (fármaco en estudio más quelantes) en el grupo de paricalcitol fue un 41 % menor que en el grupo de cinacalcet más vitamina D<sup>66</sup>.

En otra publicación donde se muestran los resultados del estudio ACHIEVE se observó que cinacalcet combinado con análogos de vitamina D no fue significativamente más efectivo que los análogos de vitamina D en alcanzar el objetivo primario del estudio (guías K/DOQI, PTH 150-300 y  $\text{Ca} \times \text{P} < 55$ , 21 % frente a 14 %,  $p = 0,231$ ), a diferencia de objetivos secundarios, principalmente debido a un 19 % de pacientes en el grupo de cinacalcet que presentaron niveles de PTH por debajo del rango normal. Además, también fue un tratamiento más costoso<sup>67</sup>.

Sobre todos estos estudios se debe reconocer que, aunque son aleatorizados, tienen elementos criticables desde el punto de vista del diseño, se observaron notables dificultades de inclusión, tanto en la fase de *screening* como tras el lavado, se producían pérdidas de pacientes no estimadas a priori y se desconocían o no se analizaban algunos datos potencialmente importantes, como el contenido de calcio del baño en diálisis (definido como intervalos).

En este sentido, el estudio prospectivo EVOLVE (EValuation Of cinacalcet therapy to Lower cardioVascular Events) recientemente publicado es el ensayo clínico más ambicioso realizado en este campo<sup>68</sup>. En él se aleatorizaron 3883 pacientes con HPS moderado-severo a recibir cinacalcet o placebo frente a terapia estándar (derivados de la vitamina D y/o quelantes del fósforo). Tras una exposición media de 21,2 meses en el grupo de cinacalcet frente a 17,5 meses en el grupo placebo, cinacalcet no redujo significativamente el objetivo primario compuesto de mortalidad o eventos cardiovasculares mayores (riesgo relativo 0,93; intervalo de confianza al 95 % 0,85-1,02;  $p = 0,11$ ) en el análisis primario no ajustado y por intención de tratar. Sin embargo, creemos que no podemos considerar este ensayo como negativo, sino inconcluyente. Esto es así debido en gran parte a una importante pérdida de potencia estadística que se derivó de la menor incidencia de eventos a los inicialmente esperados, lo que obligó a la extensión del estudio. Por otra parte, se produjeron importantes sesgos para interpretar los resultados derivados del elevado número de pacientes que abandonaron cinacalcet en la rama de tratamiento (por los efectos secundarios habituales del fármaco) y los que recibieron cinacalcet comercial en la rama teórica del placebo (hasta un 20 % de los pacientes)<sup>68</sup>. En el análisis por intención de tratar, por definición, los primeros fueron analizados como si hubieran recibido cinacalcet durante toda la duración del

estudio y los segundos como si nunca lo hubieran recibido. A diferencia del estudio IMPACT, en el EVOLVE los pacientes tratados con cinacalcet presentaron niveles de PTH significativamente inferiores, siendo estas diferencias explicables por las distintas características de las personas incluidas y los distintos algoritmos terapéuticos utilizados.

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC recuerdan que las alteraciones en los valores séricos de calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina y vitamina D, entre otros, se han asociado con aumento de mortalidad en los pacientes con ERC y/o diálisis, aunque todavía no exista una prueba definitiva de causalidad. El estudio EVOLVE, por supuesto, tampoco permite negar la importancia del control de estos parámetros sobre la morbilidad de los pacientes en diálisis. Así, las guías de práctica clínica aconsejan la normalización del fósforo en todos los pacientes, siempre que se usen medidas razonables, dada la uniforme e importante asociación con mortalidad de los niveles altos de fósforo en pacientes con ERC<sup>41</sup>. También aconsejan la normalización de los niveles de calcidiol en todos los estadios, y algunos autores opinan que, aparte del uso de los ARVD y de los AsRVD para la prevención y tratamiento del HPS (para los que la presencia o no de calcificaciones vasculares y/o valvulares, tendencia a la hipercalcemia o a la hiperfosfatemia pueden ser factores determinantes a la hora de escoger de modo razonable entre unos u otros): «una dosis mínima entre 1-5 mg semanales de paricalcitol debería mantenerse para asegurar la activación de los RVD» en pacientes en diálisis<sup>41</sup>, independientemente del objetivo del control de hiperparatiroidismo. De hecho, en una publicación italiana reciente<sup>69</sup>, se asocia el uso de paricalcitol a una mejoría de la supervivencia en pacientes en diálisis, incluso con niveles de PTH inferiores a 150 pg/ml. Esta opción debe tener en cuenta el riesgo, posiblemente menor con paricalcitol, de provocar enfermedad ósea adinámica y favorecer así las calcificaciones vasculares, frente al potencial riesgo del aumento de mortalidad asociado a la falta de activación de los RVD ocasionado por la suspensión de los ARVD en este contexto.

En general, aunque debemos admitir que muchas recomendaciones y sugerencias en este campo no se basan en evidencias tipo 1A (escasas en Nefrología), sí se reconoce que es razonable utilizar toda esta información para individualizar la toma de decisiones.

### Conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés potenciales:

El Dr. Jordi Bover ha dado conferencias patrocinadas por Abbott, Amgen, Genzyme y Shire. También ha participado

## CONCEPTOS CLAVE

1. El déficit de vitamina D se ha asociado a distintas patologías, siendo especialmente significativa su asociación con la morbimortalidad de pacientes con ERC.
2. El descenso del FG se asocia a niveles bajos de calcitriol que pueden ser detectados antes que la elevación de la PTH. Existe una estrecha asociación entre niveles bajos de calcitriol y prevalencia de HPS.
3. La activación de los RVD junto a la restricción de fósforo, entre otros, juega un papel importante en el tratamiento de la «alteración óseo-mineral asociada a la ERC» (CKD-MBD) que aparece de forma precoz en el curso de la ERC.
4. El uso de derivados de la vitamina D constituye una herramienta terapéutica importante siempre que no suponga un deterioro significativo del control del calcio y del fósforo.
5. El desarrollo de AsRVD, que inhiben la síntesis y secreción de la PTH de un modo más eficiente que los no selectivos, ha hecho posible actuar con un mayor margen terapéutico en la prevención y tratamiento del HPS en etapas precoces de la ERC, así como en pacientes en hemodiálisis y con un potencial menor impacto sobre la calcificación.
6. Además de la utilización de activadores selectivos/no selectivos de RVD para la prevención y tratamiento del HPS, algunos autores opinan que se podría asegurar la activación de los RVD en pacientes en diálisis, independientemente de la PTH, dado que algunos estudios de cohortes y un metaanálisis reciente han observado una asociación entre el tratamiento con vitamina D activa (calcitriol y/o paricalcitol) y la disminución de la mortalidad.

en comités asesores nacionales e internacionales de Abbott, Amgen y Genzyme.

Dr. Alberto Martínez ha recibido ayudas a la investigación y ha dado conferencias patrocinadas por Abbott, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Janssen-Cilag, Novartis, Roche y Shire. También ha participado en “advisory boards” (comité asesor) de Abbott, Amgen, Esteve, Roche y Shire. El Dr. Egido ha desempeñado labores de asesor científico de Abbott, ha recibido financiación a la investigación y ha dado conferencias patrocinadas por Abbott.

Abbvie ha financiado el desarrollo de esta publicación por Meisys. Patricia Ortega, de Meisys, ha llevado a cabo la redacción médica y el apoyo editorial a los autores para el desarrollo de esta publicación. Abbvie ha tenido la oportunidad de revisar y comentar el contenido de la publicación; sin embargo, han sido los autores los que han tomado todas las decisiones referentes al contenido de la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl* (2011) 2011;1:122-9.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardio-renal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-39.
3. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(6):F1502-9.
4. Rojas-Rivera J, de la Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2850-65.
5. Ronco C, Cozzolino M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. *Heart Fail Rev* 2012;17(2):211-20.
6. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int Suppl* (2011) 2011;1(4):136-41.
7. Zehnder D, Bland R, Williams MC. Extrarenal expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 alpha-Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888-94.
8. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87.
9. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
10. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:886-91.

11. Slatopolsky E, Moe S. 50 years of research and discovery in chronic kidney disease and mineral & bone disorder: the central role of phosphate. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S1-2.
12. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2205-15.
13. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014;85(1):142-50.
14. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int* 2012;82(12):1261-70.
15. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012;125(18):2243-55.
16. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53.
17. Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):58-66.
18. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(5):905-11.
19. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):446-56.
20. Duranton F, Rodríguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodríguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013;37(3):239-48.
21. Bover J, DaSilva I, Furlano M, Lloret MJ, Díaz-Encarnación MM, Ballarín J, et al. Clinical uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D<sub>2</sub> (Paricalcitol). *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:313-23.
22. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):193-8.
23. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
24. Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1815-20.
25. Cortés-Sanabria L. Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):777-88.
26. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1171-6.
27. Bover J, DaSilva I, Furlano M, Lloret MJ, Díaz-Encarnación MM, Ballarín J, et al. Clinical Uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D<sub>2</sub> (Paricalcitol). *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12(2):313-23.
28. Cozzolino M, Bover J, Vervloet M, Brandenburg VM. A multidisciplinary review of the science of vitamin D receptor activation. *Kidney International Supplements* 2011;1:107-10.
29. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(7):715-29.
30. Kobayashi T, Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Nishii Y. Metabolism and transporting system of 22-oxacalcitriol. *Contrib Nephrol* 1991;91:129-33.
31. Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int Suppl* 2003;(85):S83-7.
32. Nakane M, Ma J, Rose AE, Osinski MA, Wu-Wong RJ. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(1):84-9.
33. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL, Eisman JA. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res* 2002;17(5):879-90.
34. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72:709-15.
35. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/beta-catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303(8):F1136-44.
36. Rodríguez M, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Muñoz-Castañeda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:261-8.
37. Shalhoub V, Shatzken EM, Ward SC, Young JJ, Boedigheimer M, Twehues L, et al. Chondro/osteoblastic and cardiovascular gene modulation in human artery smooth muscle cells that calcify in the presence of phosphate and calcitriol or paricalcitol. *J Cell Biochem* 2010;111(4):911-21.
38. Kalantar-Zadeh K. Survival differences between activated injectable vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> analogs. *Kidney Int* 2007;71(8):827.
39. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S157-63.
40. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
41. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco A, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
42. Gravellone L, Rizzo MA, Martina V, Mezzina N, Regalia A, Gallieni M. Vitamin D receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2011;2011:419524.
43. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(2):263-76.
44. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> (Paricalcitol) safely and effec-



- tively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(8):1427-32.
45. Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001;56(4):315-23.
  46. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483-90.
  47. Mittman N, Khana R, Rani S, et al. Comparison of paricalcitol and calcitriol therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance dialysis. *Proc Am Soc Nephrol, Renal Week Conference, St Louis, Mo, USA, October-November 2004.*
  48. Coyne DW, Grieff M, Ahya SN, Giles K, Norwood K, Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>2</sub> and 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1283-8.
  49. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31(2):165-70.
  50. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, Chattopadhyay J, Avram MM. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int Suppl.* 2010;(117):S33-6.
  51. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1174-81.
  52. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patient. *J Nephrol* 2009;22(1):59-68.
  53. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, Cacaci S, Panocchia N, Luciani G, et al. Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: Responsiveness is related to parathyroid gland size. *Hemodial Int* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
  54. Abdul Gafor AH, Saidin R, Loo CY, Mohd R, Zainudin S, Shah SA, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(5):488-92.
  55. Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H, Meyer-Hofmann H, Bacevicius E, Lauridsen TG, et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011;80:841-50.
  56. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Curry AS, Sterz R. Cost effectiveness of paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):545-57.
  57. Schumock GT, Arruda JA, Marx SE. Pharmacoeconomic analysis of paricalcitol and calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis: impact of hospitalisations and survival. *J Med Econ* 2007;10:393-409.
  58. Rosery H, Bergemann R, Marx SE. Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis. *Clin Drug Investig* 2006;26:629-38.
  59. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718-25.
  60. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3270-8.
  61. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Khan S, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1942-9.
  62. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:899-905.
  63. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(4):771-80.
  64. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007;17(1):38-44.
  65. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Wolf M, et al. Results from IMPACT SHPT: improved management of iPTH with paricalcitol-centered therapy vs. cinacalcet therapy with low-dose vitamin D in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. XLVIII European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association. Prague Czech Republic, June 25, 2011.
  66. Sharma A, Ketteler M, Martin KJ, Wolf MS, Cozzolino M, Goldsmith DJ, et al. IMPACT-SHPT study: comparative economic analysis of the treatment of secondary hyperparathyroidism. *ASN* 2011; abstract [FR-PO1668].
  67. Shireman TI, Almekhi A, Wetmore JB, Lu J, Pregoner M, Quarles LD. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1108-16.
  68. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367(26):2482-94.
  69. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Gesualdo L, Marangella M, et al.; on behalf of the FARO Study Group. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH  $\leq 150$  pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(9):3588-94.